

10/520426
Rec'd PCT 07 JAN 2005
PCT7JP 03/08085

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

26.06.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 2 年 7 月 8 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 2 - 1 9 9 3 1 1
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 2 - 1 9 9 3 1 1]

REC'D 15 AUG 2003	
WIPO	PCT

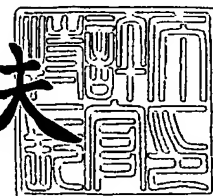
出 願 人 キ ッ セ イ 薬 品 工 業 株 式 有 限 公 司
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 3 年 8 月 1 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特 2 0 0 3 - 3 0 6 1 4 1 6

BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 A0225-0

【提出日】 平成14年 7月 8日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07C039/17
C07C039/42

【発明者】

【住所又は居所】 長野県松本市大字島内4000番地2

【氏名】 山口 敏章

【発明者】

【住所又は居所】 長野県上伊那郡辰野町大字小野3746

【氏名】 阪 正昭

【発明者】

【住所又は居所】 長野県南安曇郡穂高町大字柏原2433-12

【氏名】 柳 孝志

【発明者】

【住所又は居所】 福井県坂井郡三国町新宿2-6-6パークサイドヒルズ
101号

【氏名】 菊池 健

【発明者】

【住所又は居所】 長野県南安曇郡豊科町大字豊科5290フレグランス山
百合201号

【氏名】 久保田 稔

【発明者】

【住所又は居所】 長野県松本市大字神林1928-1

【氏名】 小澤 哲治

【特許出願人】

【識別番号】 000104560

【氏名又は名称】 キッセイ薬品工業株式会社

【代表者】 神澤 陸雄

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 066017

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

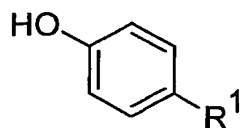
【書類名】 明細書

【発明の名称】 フェノール誘導体およびその使用方法

【特許請求の範囲】

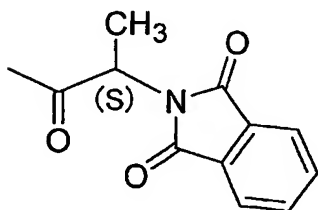
【請求項1】 一般式

【化1】



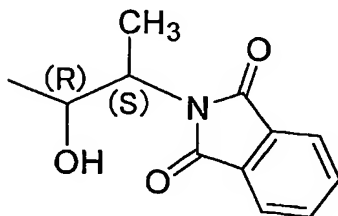
〔式中の R¹ は、式

【化2】



〔式中の (S) が付された炭素原子は (S) 配置の炭素原子を示す〕 または、式

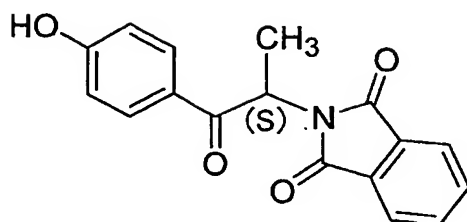
【化3】



〔式中の (R) が付された炭素原子は (R) 配置の炭素原子を示し、(S) が付された炭素原子は (S) 配置の炭素原子を示す〕 で表される基である〕 で表されるフェノール誘導体。

【請求項2】 式

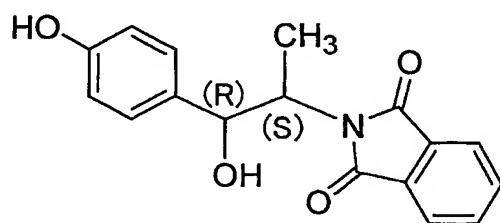
【化4】



(式中の (S) が付された炭素原子は (S) 配置の炭素原子を示す) で表される
請求項1記載のフェノール誘導体。

【請求項3】式

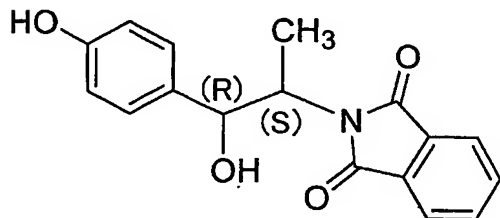
【化5】



(式中の (R) が付された炭素原子は (R) 配置の炭素原子を示し、(S) が付
された炭素原子は (S) 配置の炭素原子を示す) で表される請求項1記載のフェ
ノール誘導体。

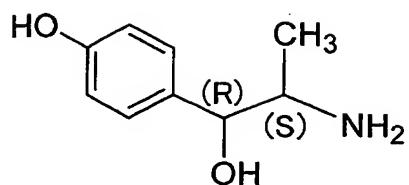
【請求項4】式

【化6】



(式中の (R) が付された炭素原子は (R) 配置の炭素原子を示し、(S) が付
された炭素原子は (S) 配置の炭素原子を示す) で表されるフェノール誘導体を
脱フタロイル化することを特徴とする、式

【化7】



(式中の (R) が付された炭素原子は (R) 配置の炭素原子を示し、(S) が付された炭素原子は (S) 配置の炭素原子を示す) で表されるフェノール誘導体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

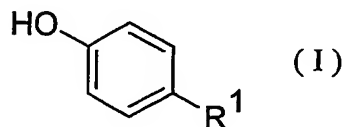
【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品の製造中間体として有用な、一般式

【0002】

【化8】

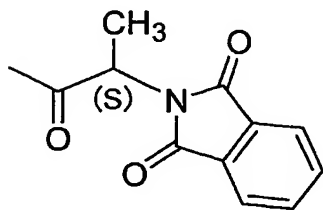


【0003】

[式中の R¹ は、式

【0004】

【化9】

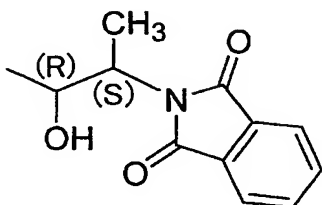


【0005】

(式中の (S) が付された炭素原子は (S) 配置の炭素原子を示す) または、式

【0006】

【化10】



【0007】

(式中の (R) が付された炭素原子は (R) 配置の炭素原子を示し、(S) が付された炭素原子は (S) 配置の炭素原子を示す) で表される基である] で表されるフェノール誘導体、およびその使用方法に関するものである。

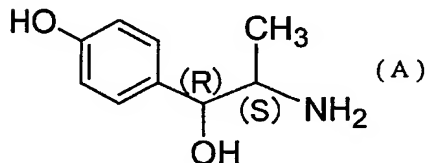
【0008】

【従来の技術】

光学活性なフェノール誘導体、特に、式

【0009】

【化11】



【0010】

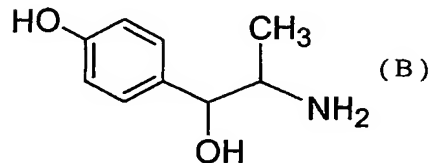
(式中の (R) および (S) が付された炭素原子は前述と同じ意味をもつ) で表されるフェノール誘導体 (化学名: (1R, 2S)-2-アミノ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オール) は医薬品の製造中間体として注目されており、例えば特開2001-114736号報には、前記式 (A) を製造中間体として用い、肥満症、高血糖症、腸管運動亢進に起因する疾患の予防または治療剤として有用な2-アミノプロパノール誘導体を製造する方法が報告されている。

【0011】

前記式 (A) で表される光学活性な化合物の製造方法としては、式

【0012】

【化12】



【0013】

(式中のアミノ基と水酸基の相対配置はエリスロ配置である) で表される鏡像異性体の混合物から (一) -D-酒石酸を用いる光学分割により前記式 (A) の化合物を得る方法が報告されている (Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 20, 978-981, (1977))。

【0014】

上述で報告されている前記式 (A) で表されるフェノール誘導体の製造方法は、前記式 (B) で表される鏡像異性体の混合物を、入手しにくい非天然の (一) -D-酒石酸を用いて光学分割する必要がある上に、得られる前記式 (A) で表されるフェノール誘導体の収率が約 19% と低いものである。さらには、前記式 (B) で表される鏡像異性体の混合物の光学分割において他方の光学活性体の再利用ができないために、製造した前記式 (B) で表されるフェノール誘導体の大半が無駄になるなど極めて不経済な方法であった。

【0015】

以上のように、これまで報告されている前記式 (A) で表される光学活性なフェノール誘導体を製造する方法は多くの課題を有しており、工業的規模での製造および環境問題上必ずしも満足できる製造方法ではない。そのため、より効果的かつ効率的に前記式 (A) で表される光学活性なフェノール誘導体を製造する方法が求められていた。

【0016】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、医薬品の製造中間体として有用な前記式（A）で表される光学活性なフェノール誘導体を製造するために好適な新規な製造中間体およびその使用方法を提供することである。

【0017】

【課題を解決するための手段】

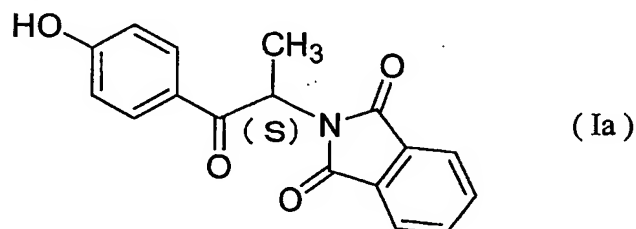
本発明者らは、医薬品製造中間体として有用な前記式（A）で表される光学活性なフェノール誘導体の製造に好適な方法を見出すべく鋭意研究した結果、前記式（A）の化合物を従来より容易に効果的かつ効率的に製造できる方法を見出したものであり、本発明はこの製造の過程で得られる中間体およびその使用方法にもとづきなされたものである。

【0018】

すなわち、本発明者らが新規に見出した、式

【0019】

【化13】

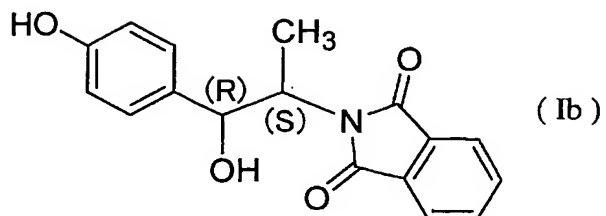


【0020】

（式中の（S）が付された炭素原子は前述と同じ意味をもつ）で表される光学活性なフェノール誘導体を製造原料として使用することにより、入手の困難な特殊な不斉触媒等を使用しなくとも、立体選択的に、式

【0021】

【化14】



【0022】

(式中の (R) および (S) が付された炭素原子は前述と同じ意味をもつ) で表される高純度のフェノール誘導体へ還元することができ、さらに得られる前記式 (I b) で表されるフェノール誘導体をメチルアミン、ヒドラジン等のアミンで処理することにより、これまでのような光学分割を行う必要が無く、従来より容易に効果的かつ効率的に高純度の光学活性なフェノール誘導体 (A) を製造することができることを見出した。

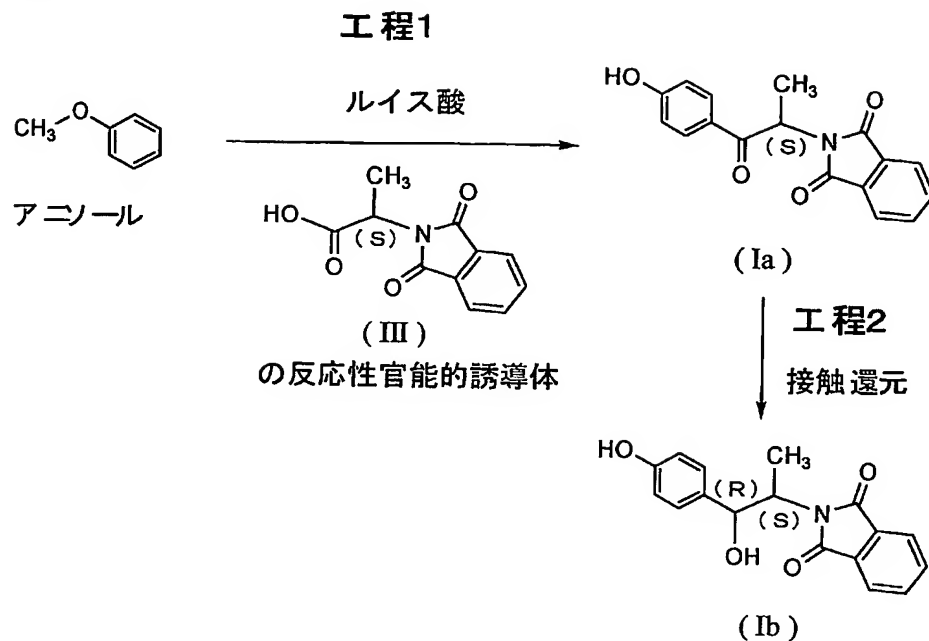
【0023】

本発明の前記式 (I a) および (I b) で表される化合物は例えばスキーム 1 に示すようにして製造する事ができる。

【0024】

【化15】

スキーム1



【0025】

(式中の(R)および(S)が付された炭素原子は前述と同じ意味をもつ)

工程1

(S)-2-フタルイミドプロピオン酸(III)の反応性官能的誘導体のうち例えば酸ハライドと、アニソールとをルイス酸存在下クロロベンゼン、塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等の有機溶媒中、通常40℃～80℃で3～24時間反応させることによりフェノール誘導体(Ia)が得られる。反応性官能的誘導体としては、(S)-2-フタルイミドプロピオニルクロリドを0.5～1.5当量用いるのが望ましく、ルイス酸としては塩化アルミニウムを3.5～5.0当量用いるのが望ましい。

工程2

得られた化合物(Ia)をN,N-ジメチルホルムアミド、エタノール、ジオキサン等の有機溶媒中、パラジウム炭素または水酸化パラジウム等のパラジウム

触媒、ラネーニッケル等のニッケル触媒の存在下、通常室温～溶媒の還流温度で1～10気圧にて1～48時間接触水素添加して還元することにより、化合物(Ib)が得られる。

【0026】

前記式(III)で表される光学活性な2-フタルイミドプロピオン酸は入手が容易で安価な天然の(L)-アラニンより公知の方法により製造することができる(Rec1. Trav. Chim. Pays-Bas, Vol. 92, 819-825, (1973))。

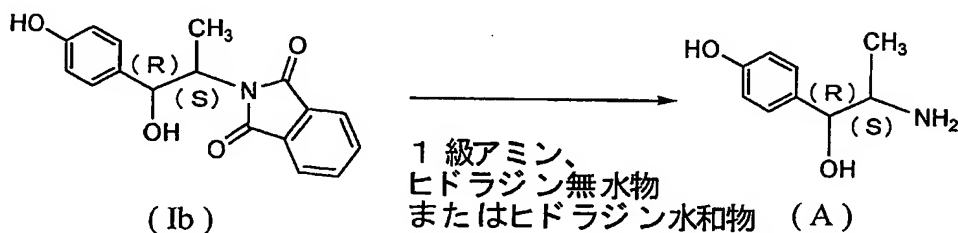
【0027】

本発明の新規化合物(Ia)および(Ib)は、例えば以下のスキーム2に示す方法により、医薬品の製造中間体として有用な前記式(A)で表される光学活性なフェノール誘導体を製造することができる。

【0028】

【化16】

スキーム2



【0029】

(式中の(R)および(S)が付された炭素原子は前述と同じ意味をもつ)

フェノール誘導体(Ib)を、脱フタロイル化、例えば、エタノール等の有機溶媒、または水、もしくはそれらの混合溶媒中、通常20℃～90℃にてメチルアミン等の1級アミン、ヒドラジン無水物もしくはその水和物等で通常1～48時間処理することにより、医薬品の製造中間体として有用な化合物(A)が得られる。用いる1級アミンはメチルアミンを3～20当量用いるのが望ましい。

【0030】

【実施例】

本発明の内容を以下の参考例および実施例にてさらに詳しく説明するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

実施例1

(S)-2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-2-オキソ-エチル]-イソインドール-1,3-ジオン

(S)-2-フタルイミドプロピオン酸 (25.0 g) とクロロベンゼン (25 mL) の混合物に、塩化チオニル (9.9 mL) を加え外温 85℃ で 12 時間加熱撹拌した。減圧下に溶媒を留去し、(S)-2-フタルイミドプロピオニルクロライドを得た。塩化アルミニウム (16.7 g) とクロロベンゼン (150 mL) の混合物にアニソール (18.6 mL) を加え、内温 60~65℃ で、先の (S)-2-フタルイミドプロピオニルクロライドのクロロベンゼン (30 mL) 溶液を 20 分間かけて滴下し、内温 60~65℃ にて 12 時間加熱撹拌した。内温 70~75℃ に昇温し、塩化アルミニウム (45.6 g) を加え、同温にて 3 時間加熱撹拌した。内温を 50℃ まで冷却し、酢酸エチル (50 mL) を滴下した。これを水 (250 g)、エタノール (25 mL) および酢酸エチル (100 mL) の混合液に内温 30~45℃ で加え、同温にて 30 分間撹拌した。この混合物より有機層を分取し、有機層を食塩水、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水、1 mol/L 塩酸、食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残留物をトルエンより再結晶し、(S)-2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-2-オキソ-エチル]-イソインドール-1,3-ジオン (18.1 g、収率 53.6%、光学純度 99.9% ee) を得た。

NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.73 (3H, d, J=7.3 Hz), 5.49 (1H, s), 5.62 (1H, d, J=7.3 Hz), 6.81 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.65-7.75 (2H, m), 7.78 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.8-7.85 (2H, m)

得られた (S)-2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-2-オキソ-エチル]-イソインドール-1,3-ジオンの光学純度は以下の条件に

て測定した。

使用カラム: CHIRALCEL OJ 4.6×250 mm

(Daicel Chemical Inc., LTD)

移動相: ヘキサン/イソプロパノール=3/1

流速: 1.0 mL/分

カラム温度: 30℃

検出波長: 230 nm

実施例 2

(1S, 2R)-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-イソインドール-1,3-ジオン

(S)-2-[2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-2-オキソエチル]-イソインドール-1,3-ジオン (17.7 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 溶液に、10%パラジウム炭素 (7.1 g: 50% W/Wの含水品) を加え、5.0気圧の水素雰囲気下室温にて10時間攪拌した。不溶物をろ別後、ろ液に水 (400 mL) を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を食塩水、炭酸水素ナトリウム水溶液、食塩水、1 mol/L塩酸、食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。減圧下溶媒を留去し残留物をエタノール-ヘキサンより再結晶し、(1S, 2R)-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-イソインドール-1,3-ジオン (16.8 g: 収率57%、光学純度100% ee) を得た。

NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.63 (3H, d, J=6.9 Hz), 4.35-4.45 (1H, m), 5.03 (1H, d, J=9.5 Hz), 6.54 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.05 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.65-7.7 (4H, m)

得られた (1S, 2R)-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-イソインドール-1,3-ジオンの光学純度は以下の条件にて測定した。

使用カラム: CHIRALPAK AD 4.6×250 mm

(Daicel Chemical Inc., LTD)

【発明の効果】

本発明は、医薬品の製造中間体として有用な前記式（A）で表される光学活性なフェノール誘導体の新規製造中間体、およびその新規製造中間体を用いる化合物（A）の製造方法を提供するものである。本発明の新規製造中間体を経由することにより、効果的かつ効率的に、前記式（A）で表される光学活性なフェノール誘導体を製造することができ、工業的規模での製造および環境問題上好適である。

移動相: ヘキサン/イソプロパノール=4/1

流速: 0.5 mL/分

カラム温度: 25℃

検出波長: 225 nm

実施例 3

(1R, 2S)-2-アミノ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オール

(1S, 2R)-2-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-1-メチルエチル]-イソインドール-1,3-ジオン (1.0 g) とメタノール (1.7 mL) の懸濁液にメチルアミンのメタノール溶液 (40% W/V) (3.5 mL) を加えアルゴン気流下 12 時間加熱還流した。減圧下に溶媒を留去し、残留物にテトラヒドロフラン (3 mL) に加熱下溶解させた後、室温にて放冷した。析出物をろ別した後、母液を減圧下溶媒を留去し、残留物を酢酸エチル-メタノールより再結晶し、(1R, 2S)-2-アミノ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オール (0.30 g: 収率 54%、光学純度 100% ee) を得た。

NMR (CD₃OD) δ ppm:

1.06 (3H, d, J=6.6 Hz), 2.9-3.05 (1H, m), 4.31 (1H, d, J=6.0 Hz), 6.76 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.17 (2H, d, J=8.5 Hz)

得られた (1R, 2S)-2-アミノ-1-(4-ヒドロキシフェニル)プロパン-1-オールの光学純度は、エタノール中、二炭酸ジ-tert-ブチルで処理し、溶媒を留去後得られる残留物を以下の条件にて測定した。

使用カラム: CHIRALPAK AD 4.6×250 mm

(Daicel Chemical Inc., LTD)

移動相: ヘキサン/イソプロパノール=4/1

流速: 0.5 mL/分

カラム温度: 25℃

検出波長: 225 nm

【0031】

【書類名】 要約書

【要約】

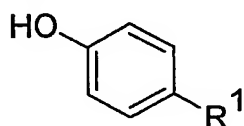
【課題】

医薬品の製造原料として有用な新規なフェノール誘導体およびその使用方法を提供する。

【構成】

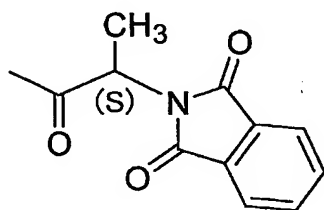
医薬品の製造原料として有用な、式

【化1】



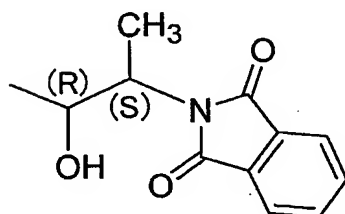
【式中の R¹ は、式

【化2】



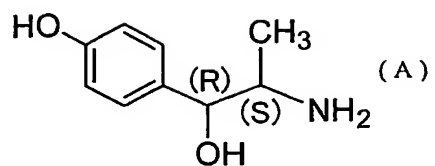
【式中の (S) が付された炭素原子は (S) 配置の炭素原子を示す) または、式

【化3】



【式中の (R) が付された炭素原子は (R) 配置の炭素原子を示し、(S) が付された炭素原子は (S) 配置の炭素原子を示す) で表される基である] で表されるフェノール誘導体、および、それを用いる、式

【化5】



(式中の (R) および (S) が付された炭素原子は前述と同じ意味をもつ) で表されるフェノール誘導体の製造方法。

【選択図】 なし

特願 2002-199311

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000104560]

1. 変更年月日
[変更理由]

1990年 8月31日
新規登録

住 所
氏 名

長野県松本市芳野19番48号
キッセイ薬品工業株式会社